

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年9月6日 (06.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/068440 A1(51) 国際特許分類: C07H 17/02, C07D
233/70, A61K 31/7056, A61P 43/00, 3/10, 3/04, 3/06,
9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01708

(22) 国際出願日: 2002年2月26日 (26.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-053085 2001年2月27日 (27.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県 松本市 岡田下岡田89-6 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUKUKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県 松本市 大字島内4152-1 モダニティバレス望月101 Nagano (JP). 西村 俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒

399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原4511 Nagano (JP). 勝野 健次 (KATSUNO, Kenji) [JP/JP]; 〒399-0601 長野県 上伊那郡 辰野町大字小野272-1 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県 塩尻市 広丘郷原1763-189 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

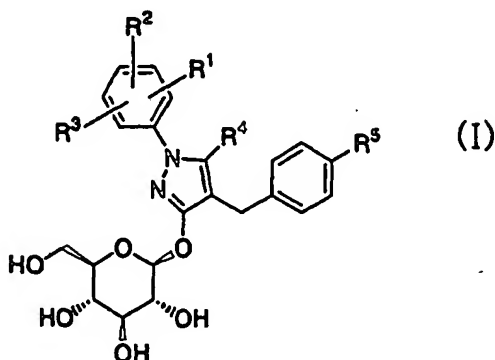
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLYCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその医薬用途

(57) Abstract: Glucopyranosyloxypyrazole derivatives represented by the following general formula (I) expressing an excellent human SGLT2 activity inhibitory effect and thus being useful as preventives or remedies for diseases caused by hyperglycemia such as diabetes, diabetic complications and obesity, pharmacologically acceptable salts thereof, prodrugs thereof, production intermediates thereof and medicinal use of the same: (I) wherein R¹, R² and R³ represent each hydrogen or halogeno; R⁴ represents lower alkyl or lower haloalkyl; and R⁵ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, etc.

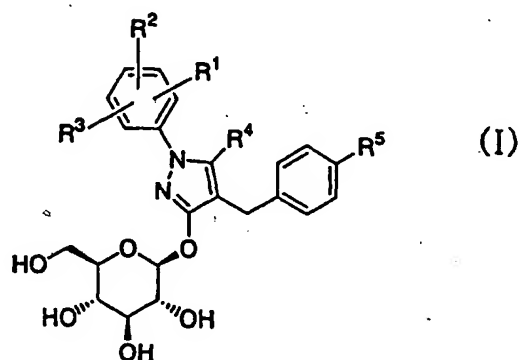
[続表有]

WO 02/068440 A1



(57) 要約:

本発明は、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、
一般式



(R¹, R² 及び R³ は水素原子又はハロゲン原子であり、R⁴ は低級アルキル基又はハロ低級アルキル基であり、R⁵ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基等) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途を提供するものである。

明細書

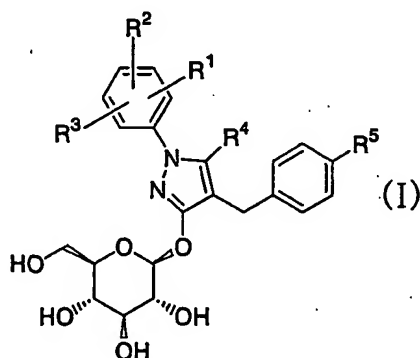
グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその医薬用途

5 技術分野

本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、

10 糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の予防又は治療剤として有用な、一般式



〔式中のR¹、R²およびR³は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、R⁴は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R⁵は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式HO-A-（式中のAは低級アルキレン基である）で表される基である〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはそ

15

20

の薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途に関するものである。

背景技術

- 5 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、抗糖尿病薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による抗糖尿病薬の開発が囑望されている。

- 近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの抗糖尿病薬の研究開発が推進されている (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987))。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2 (ナトリウム依存性グルコース輸送体2) が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994))。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による抗糖尿病薬の早期開発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

ピラゾール骨格を有する化合物として、WAY-123783が正常マウス

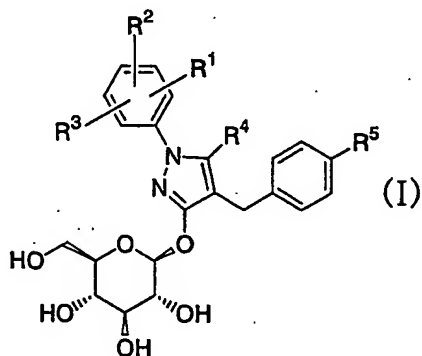
において尿糖排泄量を増加させたことが記載されているが、ヒトにおける作用効果については何ら記載されていない (J. Med. Chem. Vol. 39, pp. 3920-3928 (1996))。

5 発明の開示

本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式 (I) で表される化合物が優れたヒトSGLT2阻害活性を発現するという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩、そのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



15

〔式中のR¹、R²およびR³は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、R⁴は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R⁵は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸

20

基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 $\text{HO}-\text{A}-$ （式中のAは低級アルキレン基である）で表される基である〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグに関するものである。

- 5 また、本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物、ヒトSGLT2活性阻害薬および高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬に関するものである。

- 10 本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

- 15 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用に関するものである。

- 20 本発明は、（A）前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（B）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、
- 25

- プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、
 5 上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ
 10 化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

- 本発明は、(A) 前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、イン
 25 スリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ

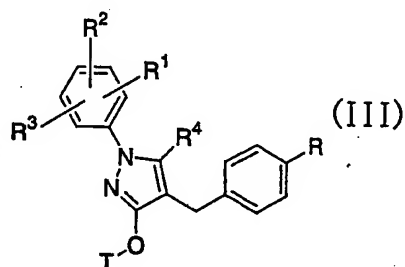
- 阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、
- 5 アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、
- 10 上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ
- 25 化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾー

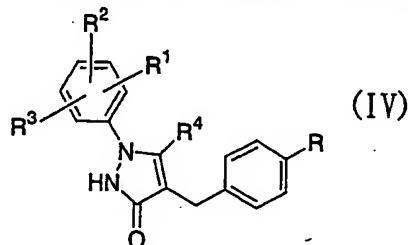
- ル誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（B）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペ
- 5 プチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 -ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1
- 10 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、
- 15 インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモ
- 20 ン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナ
- 25 トリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、

血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用に関するものである。

5 更に、本発明は、一般式

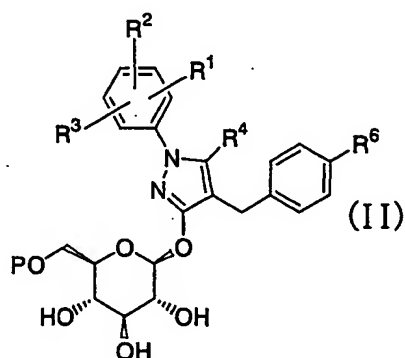


- 〔式中のTは2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル基であり、 R^1 , R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1~4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1~3個有していてもよいフェニル基、または一般式 $P^{10}-O-A-$ （式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、Aは低級アルキレン基である）で表される基である〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩、並びに一般式
- 10
- 15



- 〔式中の R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 $P^{10}-O-A-$ （式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A は低級アルキレン基である）で表される基である〕で表されるベンジルピラゾール誘導体またはその塩に関するものである。

上記グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体のプロドラッグとしては、例えば、一般式



- 〔式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6

員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 P^1-O-A- （式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、Aは低級アルキレン基である）で表される基であり、但し、Pおよび R^6 のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有している）で表される化合物を挙げることができる。

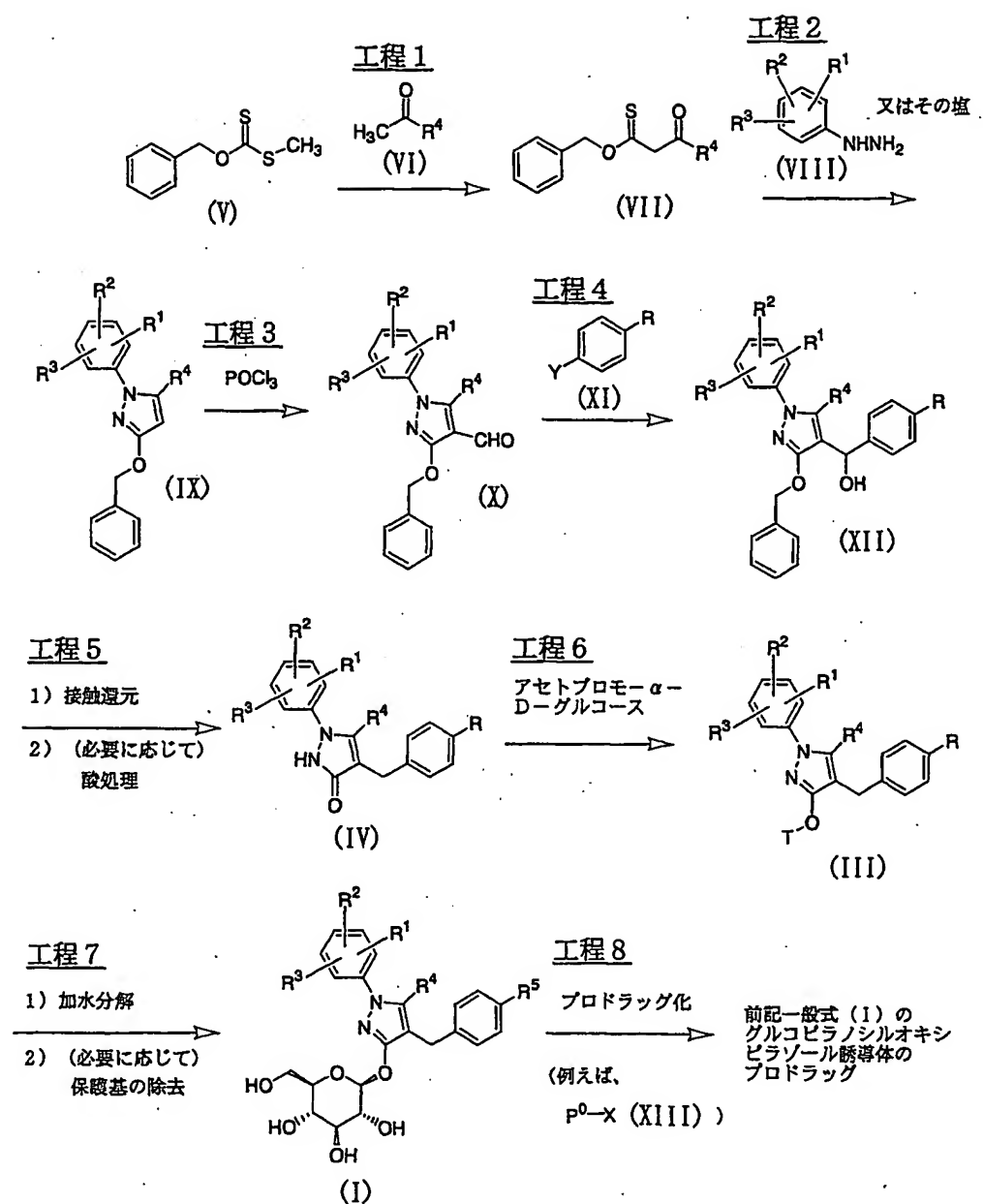
本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラソール誘導体に変換される化合物をいう。プロドラッグを構成する基としては、例えば、低級アシル基、
10 低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げるができる。

本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、
15 イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-
20 ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチ
25 ルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン

- 基をいう。低級アルケニル基とは、アリル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数3~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。環状低級アルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の3~7員環の環状アルキル基をいう。環状低級アルコキシ基とは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等の3~7員環の環状アルコキシ基をいう。環状低級アルキリデンメチル基とは、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基等の3~6員環の環状アルキリデンメチル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ低級アルキル基とは、異種または同種の1~3個の上記ハロゲン原子で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいう。低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいう。低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-(エトキシカルボニル)プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。酸素原子、硫黄原子および窒素原子から

選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基とは、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラザン、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の芳香族複素環基から誘導される1価の基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基等の一般的な有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。

5 本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのプロドラッグは、例えば、以下の方法に従い製造することができる。



(式中の P^0 はプロドラッグを構成する基であり、Xは臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、YはMgBr、MgCl、MgIまたはリチウム原子であり、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびTは前記と同じ意味をもつ)

5 工程 1

前記一般式 (V) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式 (VI) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存

在下に縮合させることにより前記一般式(VII)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げるができる。反応温度は通常-20℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日

5 間である。

工程2

前記一般式(VII)で表される化合物を前記一般式(VIII)で表されるフェニルヒドラジン化合物又はその塩と不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記
10 一般式(IX)で表されるN-フェニルピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを
挙げるができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

15 工程3

前記一般式(IX)で表されるN-フェニルピラゾール誘導体をオキシ塩化リンを用いて、不活性溶媒中、Vilsmeier反応を行うことにより相当する前記一般式(X)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げるこ
20 とができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

工程4

前記一般式(X)で表される化合物と前記一般式(XI)で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中、縮合させることにより前記
25 一般式(XII)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常-78℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30

分間～1日間である。

工程 5

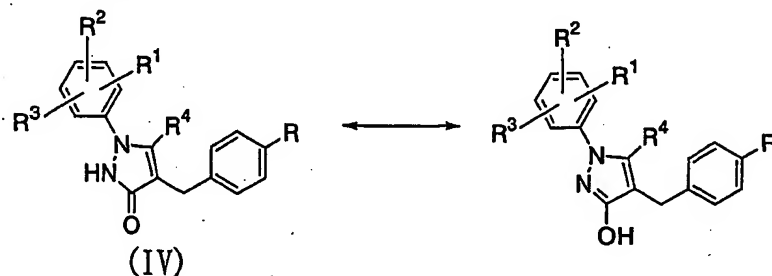
前記一般式 (X I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、硫黄原子を有している前記一般式 (X I I) で表される化合物においては、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0℃～還流温度にて 30 分間～1 日間酸処理することにより、前記一般式 (I V) で表される本発明のベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元を用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。また、得られた前記一般式 (I V) で表される化合物は常法に従いその塩に変換した後、工程 6 において使用することもできる。

15 工程 6

前記一般式 (I V) で表される化合物をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、水と不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下、配糖化することにより前記一般式 (I I I) で表される本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。配糖化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリドなどを挙げるができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。また、得られた前記一般式 (I I I) で表される化合物は常法に従いその塩に変換した後、工程 7 において使用することもできる。

尚、出発原料である本発明の前記一般式 (I V) で表される化合物には、以

下に示す 2 種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化する。
本発明の前記一般式 (I V) で表される化合物には、下記の何れの状態の化合物も包含される。



5 工程 7

前記一般式 (I I I) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い水酸基の保護基を除去することにより、前記一般式 (I) で表される本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

15 工程 8

前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の水酸基に、例えば、前記一般式 (X I I I) で表される水酸基への保護基導入試薬を用いて、常法に従い通常プロドラッグにおいて使用可能な水酸基を導入することにより前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体のプロドラッグ (前記一般式 (I I) のプロドラッグを含む) を製造することができる。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのプロドラッグは、慣用の分離手段

である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、常法により、その薬理学的に許容される塩と
- 5 することができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、オレイン酸、乳酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエ
- 10 ンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、2-アミノエタノール、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン等の有機アミンとの塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

- 本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。
- 15

本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス (Z) 体の化合物またはトランス (E) 体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

- 20 本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、*R*配置の化合物と*S*配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

- 25 本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発現することができる。一方、WAY-123783はヒトSGLT2活性阻害作用が極めて弱く、ヒトSGLT2活性阻害剤として満足な効果は期待できるもの

ではない。このように、本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

また、本発明の化合物は、SGLT 2 活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、
10 ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、
15 ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation
20 ion endproducts) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-
25 -I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)

- ol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、
- 10 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。
- 15 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個
- 20 の製剤を組み合わせた投与形態を含む。
- 本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT2活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避
- 25 又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容さ

れる塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliitazone)、LG-100641、NC-2
5 100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、B
M-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、G
W-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR
10 -90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペル
オキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AG
N-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、
ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、
及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、
15 FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM
-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、M
BX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-24
2、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のそ
の他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特
20 には糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂
質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテ
ローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝
達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢
進し血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の
25 処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CK
D-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MD
L-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -ア

ミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン製剤としては、ヒトインスリン、ヒトインスリン類縁体、動物由来のインスリンが挙げられる。インスリン製剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリ

ペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-1
5 77496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体と
10 しては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-552
20 2、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-54
25 67、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細

胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-

20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestol one)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-18043
5 1、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、
10 高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、
15 クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。
20 い。

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-
25 58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB

-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、
BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427
353、N-5984、GW-2696等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受
容体アゴニストは、特には肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレス
5 テロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また
脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネ
ルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好まし
い。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、
10 NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、
U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP
-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、E
AB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2
591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8
15 -434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-6447
7、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、C
L-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、44
7C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エ
フルシミブ (eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：
20 コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロ
ール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシ
ルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血
中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症
の処置に更に好ましい。

25 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボ
チロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻
害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害
薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-1

03004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等
5 が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、
10 コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常
15 の処置に好ましい。

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、
20 マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、
25

ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、プロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U

-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性
5 心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナ
10 ラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、
15 レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、
20 E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、
25 EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチクラム、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、

エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒド
5 ララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン
10 トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1
15 035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、
20 ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナ
25 トリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、SGLT2 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド

- 薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホ

- スファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、
D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン
様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド
-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルド-
5 ス還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、
 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、
転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リ
ンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小
板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、
10 カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、E
GB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン
変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容
体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト
および利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるの
15 が好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、
中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬から
なる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。
また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビ
グアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体ア
20 ンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダー
ゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホ
スファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-
6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピル
ビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、
25 グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカ
ゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、
アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストお
よび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせ

るのが好ましく、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のも

- 5 ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合

- 10 または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。
また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一

- 15 般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

- 25 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例1

ジチオ炭酸=O-ベンジルエステル=S-メチルエステル

- 水素化ナトリウム（60%、8.9g）のテトラヒドロフラン（200mL）懸濁液に0℃でベンジルアルコール（20g）を加え、30分間攪拌した。反応混合物に二硫化炭素（42g）を加え1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル（92g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／塩化メチレン=10／1）にて精製し、標記化合物（36g）を得た。

10

参考例2

3-オキソチオ酪酸=O-ベンジルエステル

- ジチオ炭酸=O-ベンジルエステル=S-メチルエステル（29g）とアセトン（8.5g）の混合物をナトリウムアミド（11g）のトルエン（150mL）懸濁液に0℃で1時間かけて滴下し、さらに1時間攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／塩化メチレン=1／1）で精製し、標記化合物（12g）を得た。

20

参考例3

3-ベンジルオキシ-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール

- 3-オキソチオ酪酸=O-ベンジルエステル（10g）およびトリエチルアミン（13mL）のアセトニトリル（100mL）溶液にフェニルヒドラジン（4.7mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン）で精製し、標記化合物（5.2g）を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.29 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 5.65-5.75 (1H, m), 7.25-7.55 (10H, m)

5 参考例 4

3-ベンジルオキシ-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

フェニルヒドラジンの代わりに4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて、参考例3と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.26 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.69 (1H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.50 (7H, m)

参考例 5

15 3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール (5.1 g) の N,N -ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、80℃でオキシ塩化リン (2.2 mL) を加え、1時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製し、標記化合物 (4.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 2.55 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.30-7.55 (10H, m), 9.95 (1H, s)

参考例 6

3-ベンジルオキシ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ホルミル-5-メ

チル-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾールの代わりに3-ベンジルオキシ-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾールを用いて、参考例5と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.53 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 9.95 (1H, s)

実施例1

10 4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモアニソール (1.2 g)、金属マグネシウム (0.16 g)、触媒量のヨウ素およびテトラヒドロフラン (20 mL) より常法によりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に0℃で3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール (1.5 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (50 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) 20 に溶解し、10%パラジウム炭素粉末を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣にエタノールを加え結晶をろ取し、エタノールおよびヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し標記化合物 (0.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 2.15 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例2

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモアニソールの代わりに1-ブロモ-4-エチルベンゼンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.16 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.69 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

実施例3

10 4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモアニソールの代わりに1-ブロモ-4-エトキシベンゼンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

15 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.99 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例4

20 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモアニソールの代わりに1-ブロモ-4-イソプロポキシベンゼンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.15 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例5

5-メチル-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-フェニル-1,2-

ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモアニソールの代わりに4-ブロモトルエンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.68 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例6

- 4- {[4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] メチル} -5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

- 4-ブロモフェネチルアルコール (0.21 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に -78°C アルゴン雰囲気下 *tert*-ブチルリチウム (1.6 mol/L ペンタン溶液、1.5 mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール (0.10 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、 0°C に昇温し30分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/2) で精製し油状物を得た。
- 20 得られた油状物をメタノール (4 mL) に溶解し、10%パラジウムカーボン粉末 (0.044 g) を加え、水素雰囲気下室温で17時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣にジエチルエーテルを加え析出した結晶をろ取し、減圧下乾燥する事により標記化合物 (0.032 g) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.21 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.60 (2H, s), 4.58 (1H, brs), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 9.98 (1H, brs)

実施例 7

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

- 5 4-プロモアニソールの代わりに1-プロモ-4-エチルベンゼン、3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾールの代わりに3-ベンジルオキシ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ホルミル-5-メチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.68 (2H, s),
7.05-7.20 (6H, m), 7.25-7.40 (2H, m)

実施例 8

- 15 5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

- 1-プロモ-4-メチルチオベンゼン (0.21 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に -78°C アルゴン雰囲気下 *tert*-ブチルリチウム (1.6 mol/L ペンタン溶液, 0.67 mL) を加え、5 分間攪拌した。反応混合物に 3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール (0.20 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、 0°C に昇温し 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え析出物をろ取し、白色結晶を得た。得られた結晶をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、10%パラジウムカーボン粉末 (0.30 g) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン

- ／酢酸エチル＝6／1～3／1)で精製し、油状物を得た。得られた油状物をトリフルオロ酢酸(1.9 mL)および水(0.1 mL)に溶解し、ジメチルスルフィド(0.2 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン
- 5 ／酢酸エチル＝2／1)で精製し、標記化合物(0.054 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.19 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.45-7.60 (3H, m)

10 実施例9

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-H-ピラゾール

- 4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-H-ピラゾール-3-オン(0.50 g)、アセトプロモ- α -D-グルコース(0.84 g)およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド(0.53 g)の塩化メチレン(16 mL)溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(2 mol/L、4.3 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。
- 15 反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン)で精製し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、標記化合物(0.38 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.92 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=15.6Hz), 3.67 (1H, d, J=15.6Hz), 3.77 (3H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=2.2, 12.4Hz), 4.26 (1H, dd, J=4.9, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)
- 25

実施例 10

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1
5 H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オンを用いて実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.60 (2H, q, J=7.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.4Hz), 3.71 (1H, d, J=15.4Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=2.3, 12.3Hz), 4.26 (1H, dd, J=4.5, 12.3Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.71 (1H, d, J=7.7Hz), 7.00-7.20
15 (4H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例 11

4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1
20 H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 1.92 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.58 (1H, d, J=15.8Hz), 3.67 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.95 (1H, m), 3.99 (2H, q, J=6.9Hz), 4.15 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.27 (1H,

dd, $J=4.4, 12.4\text{Hz}$), 5.10-5.35 (3H, m), 5.72 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例 12

5 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.30 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.91 (3H, s), 2.02 (3H, s),
15 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.58 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.80-3.95 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 5.10-5.35 (3H, m), 5.71 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-7.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

20 実施例 13

5-メチル-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに5-メチル-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.91 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.60 (1H, d, J=15.3Hz), 3.70 (1H, d, J=15.3Hz), 3.80-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.26 (1H, dd, J=4.4, 12.4Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.72 (1H, d, J=7.5Hz), 7.00-7.15 (4H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

5

実施例 14

4- {[4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] メチル} -5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 10 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] -5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4- {[4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] メチル} -5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.91 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=6.3Hz), 3.63 (1H, d, J=15.7Hz), 3.71 (1H, d, J=15.7Hz), 3.80-3.90 (3H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.3Hz), 4.25 (1H, dd, J=4.6, 12.3Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.25-7.50 (5H,

20 m)

実施例 15

4- [(4-エチルフェニル) メチル] -1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 25 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] -5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4- [(4-エチルフェニル) メチル] -1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 2-ジヒ

ドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.90 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=2.3, 12.2\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=4.3, 12.2\text{Hz}$), 5.10-5.35 (3H, m), 5.69 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05-7.15 (6H, m), 7.30-7.40 (2H, m)

10 実施例16

5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例9と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.91 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.61 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.85-3.95 (1H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 5.10-5.35 (3H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例17

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)

ー1H-ピラゾール (0.38 g) のメタノール (5 mL) 溶液にナトリウム
メトキシド (28%メタノール溶液、0.12 mL) を加え、室温で1時間攪
拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、標記化合
5 物 (0.32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.12 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (7H, m), 5.20-5.30 (1H, m),
6.75-6.85 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (5H, m)

10 実施例18

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)

15 -1H-ピラゾールの代わりに、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、実施例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.12 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.35-7.55 (5H, m)

実施例19

25 4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)

— 1 H-ピラゾールの代わりに、4-[(4-エトキシフェニル)メチル]—5-メチル—1-フェニル—3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル—β-D-グルコピラノシルオキシ)—1 H-ピラゾールを用いて、実施例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.12 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.66 (1H, dd, $J=5.0$, 12.0Hz), 3.70 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=1.4$, 12.0Hz), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.20-5.30 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.55 (5H, m)

10

実施例20

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)—4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]—5-メチル—1-フェニル—1 H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]—5-メチル—1-フェニル—3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル—β-D-グルコピラノシルオキシ)—1 H-ピラゾールの代わりに、4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]—5-メチル—1-フェニル—3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル—β-D-グルコピラノシルオキシ)—1 H-ピラゾールを用いて、実施例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.20-1.30 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.55 (5H, m)

25 実施例21

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)—5-メチル—4-[(4-メチルフェニル)メチル]—1-フェニル—1 H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]—5-メチル—1-フェニル—3-

(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに、5-メチル-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、実施例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.55 (5H, m)

10 実施例22

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]メチル]-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに、4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、実施例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 -1H-ピラゾールの代わりに、4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、実施例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

20 2.12 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (6H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (5H, m)

実施例23

25 4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1H-ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

－1 H－ピラゾールの代わりに、4－〔(4－エチルフェニル) メチル〕－1－
 (4－フルオロフェニル)－5－メチル－3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O
 －アセチル－β－D－グルコピラノシルオキシ)－1 H－ピラゾールを用いて、
 実施例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.05-7.25 (6H, m), 7.40-7.50 (2H, m)

10 実施例 24

3－(β－D－グルコピラノシルオキシ)－5－メチル－4－〔(4－メチルチ
 オフェニル) メチル〕－1－フェニル－1 H－ピラゾール

4－〔(4－メトキシフェニル) メチル〕－5－メチル－1－フェニル－3－
 (2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－β－D－グルコピラノシルオキシ)
 15 －1 H－ピラゾールの代わりに、5－メチル－4－〔(4－メチルチオフェニル)
 メチル〕－1－フェニル－3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－β
 －D－グルコピラノシルオキシ)－1 H－ピラゾールを用いて、実施例 17 と
 同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 2.12 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.20-5.30
 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m), 7.35-7.55 (5H, m)

実施例 25

3－(6－O－エトキシカルボニル－β－D－グルコピラノシルオキシ)－4
 25 －〔(4－メトキシフェニル) メチル〕－5－メチル－1－フェニル－1 H－ピ
 ラゾール

3－(β－D－グルコピラノシルオキシ)－4－〔(4－メトキシフェニル)
 メチル〕－5－メチル－1－フェニル－1 H－ピラゾール (0.18 g) およ

び2, 6-ジメチルピリジン (0.069 mL) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、クロロギ酸エチル (0.045 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製し、標記化合物 (0.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.11 (3H, s), 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.60 (1H, m),
 3.69 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.76 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 4.12 (2H,
 10 q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=5.7, 11.6\text{Hz}$), 4.41 (1H, dd, $J=2.1, 11.6\text{Hz}$),
 5.25-5.35 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.55 (5H,
 m)

実施例 26

- 15 3-(6- O -エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-
 -[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラ
 ザール

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)
 メチル]-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-
 20 -エチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-
 -メチル-1-フェニル-1H-ピラゾールを用いて、実施例25と同様の方
 法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.15-1.25 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.30-3.50 (3H, m),
 25 3.50-3.60 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.12
 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=5.2, 11.6\text{Hz}$), 4.40 (1H, dd, $J=1.7, 11.6\text{Hz}$),
 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.30-7.55 (5H, m)

試験例 1

ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2発現プラスミドベクターの作製

SUPERSCRIP T Preamplification system (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA (Ori gene) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン50 μ g/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoI及びHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン100 μ g/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-Bのマルチクローニング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellisらにより報告されたヒトSGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)) に対し、このクローンは1塩基の置換(433番目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換)を有していた。この結

果433番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

- 5 配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC
配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA
配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC
配列番号4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA
配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

10

2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はEC100エレクトロポレーター(E-C APPARATUS CORPORATION)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) 800 μ Lに対しCOS-7細胞3. 2×10^6 個とKL29 20 μ gを含む0.4cmキューベット内で400V、1260 μ Fの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対し3.2mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96ウェルプレートの1ウェルあたり125 μ Lずつ分注した。37℃、5%CO₂の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬)、100units/mLペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)、100 μ g/mL硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)を含むDMEM培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)を1ウェルあたり125 μ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

3) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、5 mM メチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) で希釈し、

5 阻害活性測定用の検体とした。ヒト SGLT2-過性発現 COS-7 細胞の培地を除去し、1 ウェルあたり前処置用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、

10 5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を 180 μ L 加え、37°C で 10 分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を 200 μ L 加え、37°C で 10 分間静置した。作製した検体 525 μ L に 7 μ L のメチル- α -D- (U-14C) グルコピラノシド (Ame

15 r sham Pharmacia Biotech) を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を 1 ウェルあたり 7

20 5 μ L ずつ加え 37°C で 2 時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM メチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を 1 ウェルあたり 180 μ L ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに

25 2 回行い、0.2 mol/L 水酸化ナトリウムを 1 ウェルあたり 75 μ L ずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート (Packard) に移し、150 μ L のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えマイクロプレート

シンチレーションカウンター トップカウント (P a c k a r d) にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を 100%とし、取り込み量の 50%阻害する濃度 (I C₅₀ 値) を濃度-阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 1 の通りである。

5 [表 1]

試験化合物	I C ₅₀ 値 (nM)
実施例 18	270
実施例 20	200
WAY-123783	>100000

産業上の利用可能性

本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそのプロドラッグは、優れた

10 ヒト SGLT2 活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。また、前記一般式 (I I I) 又は (I V) で表される化合物及びそれらの塩は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラ

15 ノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそのプロドラッグを製造する際の間体として重要であり、この化合物を経由することにより、前記一般式 (I) で表される本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそのプロドラッグを容易に製造することができる。

20

「配列表フリーテキスト」

配列番号 1 : 合成 DNA プライマー

配列番号 2 : 合成 DNA プライマー

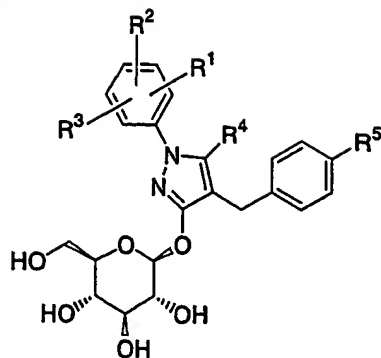
配列番号 3 : 合成DNAプライマー

配列番号 4 : 合成DNAプライマー

配列番号 5 : ヒト SGLT 2 のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプチド

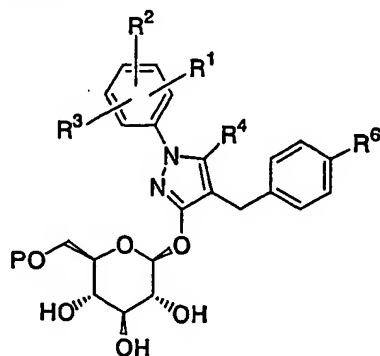
請求の範囲

1. 一般式



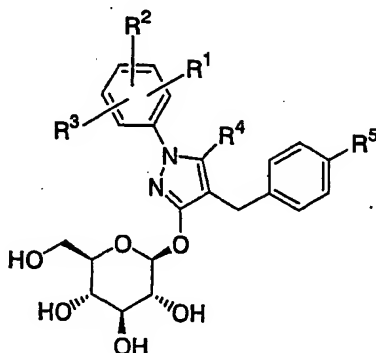
- 〔式中の R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子
 5 またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基で
 あり、 R^5 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ
 基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキ
 ル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫
 黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個
 10 環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸
 基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニ
 ル基、または一般式 $HO-A-$ （式中のAは低級アルキレン基である）で表さ
 れる基である〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはそ
 の薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

15 2. 一般式



- 〔式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 P^1 —O—A— (式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、Aは低級アルキレン基である) で表される基である〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. 一般式



15

- 〔式中の R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^5 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸

20

基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 $\text{HO}-\text{A}-$ （式中のAは低級アルキレン基である）で表される基である）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5

4. PおよびR⁶のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有している、請求項2記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

5. PおよびP¹におけるプロドラッグを構成する基がそれぞれ低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である、請求項4記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

15

6. 請求項1～5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分としてなる医薬組成物。

20

7. ヒトSGLT2活性阻害剤である請求項6記載の医薬組成物。

8. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項6又は7記載の医薬組成物。

25

9. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項8

記載の医薬組成物。

10. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項9記載の医薬組成物。
- 5 11. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項9記載の医薬組成物。
12. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項9記載の医薬組成物。
- 10 13. 請求項1～5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。
14. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。
- 15 15. (A) 請求項1～5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴ

- ニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様
- 5 成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレス
- 10 テロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役
- 15 胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗
- 20 血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

16. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項15記載の医薬。

25

17. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻

害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼー１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー６ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー３阻害薬、グルカゴン様ペプチドー１、グルカゴン様ペプチドー１類縁体、グルカゴン様ペプチドー１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項１６記載の医薬。

10

１８． （Ｂ）成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼー１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー６ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー３阻害薬、グルカゴン様ペプチドー１、グルカゴン様ペプチドー１類縁体、グルカゴン様ペプチドー１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも１種の薬剤である、請求項１７記載の医薬。

15

20

１９． （Ｂ）成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される薬剤である、請求項１８記載の医薬。

25

２０． （Ｂ）成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニ

- スト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項 16 記載の医薬。
- 20
21. (B) 成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤である、請求項 20 記載の医薬。
- 25
22. (B) 成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻

- 害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 16 記載の医薬。
- 10
23. (B) 成分が、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤である、請求項 22 記載の医薬。
- 15
24. 食欲抑制剤がモノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトリピン放出ホルモン、コルチコトリピン放出ホルモン類縁体、コルチコトリピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、
- 20
- 25

サイトロロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群から選択される薬剤である、請求項23記載の医薬。

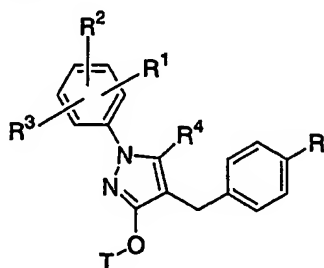
25. (A) 請求項1~5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリ

- セリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、
- 5 食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群
- 10 より選択される少なくとも 1 種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

26. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 請求項 1～5 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B)
- 15 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリ
- 20 コゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴ
- 25 ニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様

- 成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

27. 一般式

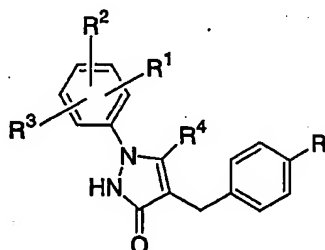


〔式中のTは2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキ

ル基であり、Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1
5 ～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 $P^{10}-O-A-$ （式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、Aは低級アルキレン基である）で表される基である）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩。

10

28. 一般式



〔式中の R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはハロゲン原子であり、 R^4 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基で
15 あり、Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基、またはハロゲン原子および水酸
20 基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または一般式 $P^{10}-O-A-$ （式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、Aは低級アルキレン基である）で表される基である〕で表されるベンジルピラゾール誘導体またはその塩。

1 / 2

SEQUENCE LISTING

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

FUSHIMI, Nobuhiko

FUJIKURA, Hideki

NISHIMURA, Toshihiro

KATSUNO, Kenji

ISAJI, Masayuki

<120> GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND
PHARMACEUTICAL USES THEREOF

<130> PCT-A0206

<140>

<141>

<150> JP P2001-053085

<151> 2001-02-27

<160> 5

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 1

atggaggagc acacagaggc

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 2

ggcatagaag ccccagagga

20

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 3

aaccicgaga tggaggagca cacagaggc

29

<210> 4

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

2 / 2

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 4

aacaagcttg gcalagaagc cccagagga

29

<210> 5

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide fused to the carboxyl terminal alanine
residue of human SGLT2

<400> 5

Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser
1 5 10 15Ala Val Asp His His His His His His
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07H17/02, C07D233/70, A61K31/7056, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07H17/02, C07D233/70, A61K31/7056, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 55-157504, A (Sankyo Co., Ltd.), 08 December, 1980 (08.12.80), Compound 69 (Family: none)	28
P, A	WO, 01/16147, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), (Family: none)	1-12, 14-24, 26-28
A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substitutedbenzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, J.Med.Chem., 1996, Vol.39, No.20, pages 3920 to 3928	1-12, 14-24, 26-28
A	US, 5264451, A (American Home Products Corp.), 23 November, 1993 (23.11.93), & US 5274111 A	1-12, 14-24, 26-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
25 March, 2002 (25.03.02)Date of mailing of the international search report
09 April, 2002 (09.04.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01708

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-234851, A (Laboratories UPSA), 24 August, 1992 (24.08.92), & EP 449699 A2 & FR 2659655 A1 & ZA 9101925 A & AU 9173591 A1 & CA 2038428 A	1-12, 14-24, 26-28
A	EP, 598359, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 25 May, 1994 (25.05.94), & JP 2906978 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-12, 14-24, 26-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01708

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 13 and 25 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, C07D233/70, A61K31/7056, A61P43/00,
3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, C07D233/70, A61K31/7056, A61P43/00,
3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 55-157504 A (三共株式会社) 1980.12.08 化合物番号69 (ファミリーなし)	28
PA	WO 01/16147 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.03.08 (ファミリーなし)	1-12, 14-24, 26-28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.03.02

国際調査報告の発送日

09.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substitutedbenzyl) (trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, No. 20, p. 3920-3928	1-12, 14-24, 26-28
A	US 5264451 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1993. 11. 23 & US 5274111 A	1-12, 14-24, 26-28
A	JP 4-234851 A (フホ*ラトワール ウー ベー エス アー) 1992. 08. 24 & EP 449699 A2 & FR 2659655 A1 & ZA 9101925 A & AU 9173591 A1 & CA 2038428 A	1-12, 14-24, 26-28
A	EP 598359 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1994. 05. 25 & JP 2906978 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-12, 14-24, 26-28

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13, 25 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲13及び25に記載された発明は、治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。